

STABLE AQUEOUS SOLUTION OF ALPHA-TOCOPHEROL PHOSPHORIC ESTER

Publication number:	JP59044375 (A)	Also published as:
Publication date:	1984-03-12	JP3032558 (B)
Inventor(s):	OGATA KAZUMI; MATSUURA TAKAKO	JP1669185 (C)
Applicant(s):	SENJU PHARMA CO.	
Classification:		
- international:	A61K31/665; A61K9/08; C07D311/72; C07F9/655; A61K31/665; A61K9/08; C07D311/00; C07F9/00; (IPC1-7): C07D311/72	
- European:		
Application number:	JP19820155637 19820908	
Priority number(s):	JP19820155637 19820908	

Abstract of JP 59044375 (A)

PURPOSE: The titled aqueous solution improving clouding, useful for improving peripheral circulation, etc., obtained by adding a nonionic surface active agent to a solution having a specific pH, wherein an alpha-tocopherol phosphoric ester is dissolved as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt. CONSTITUTION: A stable aqueous solution of alpha-tocopherol phosphoric ester, wherein an alpha-tocopherol phosphoric ester is dissolved as a pharmaceutically acceptable water-soluble salt (e.g., alkali metal salt), having 3-9pH, preferably 5-8pH, containing a nonionic surface active agent. The nonionic surface active agent has preferably 11-20HLB. The amount of it used is >=15(W/W), preferably >=100(W/W) based on alpha-tocopherol phosphoric ester.; Defects such as clouding, etc. with respect to pharmaceutical manufacturing, obstacles in the preparation of an aqueous solution of hydrophilic alpha-tocopherol, caused by the adjustment of concentration or pH, can be improved.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

④ 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

② 公開特許公報 (A)

昭59-44375

③ Int. Cl.³
C 07 D 311/72

識別記号
厅内整理番号
7169-4C

④ 公開 昭和59年(1984)3月12日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑤ α-トコフェロールリン酸エステルの安定な
水溶液

-402

⑥ 発明者 松浦多佳子

京都市西京区桂南箕町117

⑦ 特願 昭57-155637

⑧ 出願 昭57(1982)9月6日

千寿製薬株式会社

⑨ 発明者 緒方一美

大阪市東区平野町3丁目6番地

豊中市東豊中町5丁目2番139

の1

⑩ 代理人 弁理士 竹内卓

明細書

1. 発明の名称

α-トコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液

少くとも一つが加えられた技術請求の範囲第1項記載の水溶液。

2. 特許請求の範囲

1. α-トコフェロールリン酸エステルが基礎的に許容される水溶性樹脂として溶解し、その pH が 3 ないし 7、好ましくは 5 ないし 8、であり、かつ非イオン性界面活性剤が添加されていることを特徴とする α-トコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液。
2. 基础的に許容される水溶性樹脂がアルカリ性樹脂である特許請求の範囲第1項記載の水溶液。
3. 非イオン性界面活性剤が 1 ないし 2 % の量を有する特許請求の範囲第1項記載の水溶液。
4. α-トコフェロールリン酸エステルに対する非イオン性界面活性剤の量が 1.5 (W/W) % 以上、好ましくは 3.0 (W/W) % 以上である特許請求の範囲第1項記載の水溶液。
5. 等張化剤として酵母もしくはアルコール類の

6. α-トコフェロールリン酸エステルのアルカリ性樹脂を水に溶解し、その pH を 3 ないし 7 に調整すると共に非イオン性界面活性剤を添加して得られる特許請求の範囲第1項記載の水溶液。

3. 発明の詳細な説明

本発明は α-トコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液に関するもの。

α-トコフェロールは果物や種子などに多く含まれる油状物で、そのアセテート、ニコチオート、サクシネートのカルシウム塩などはすべて親油性で水溶性ではない。

本発明者は α-トコフェロールの水溶液を得るためにそのリン酸エステルに着目した。α-トコフェロールリン酸エ斯特ルは通常の形態では水

に溶解し難いが、そのジテトリウム塩は水に溶解する。しかしながら、それは塩化ナトリウムのような強制により水溶液から離析されるばかりでなく、0.5(W/W)% の濃度に水に溶解すると pH 約 1.0.5 を示し活性剤や点眼剤としては好ましくない。また、生理的 pH に近づけるために、その水溶液に酸を加えて pH 7 附近にし、空温に放置するかまたは複数回溶解させると活性が増加し、かつ自燃化するので製剤上好ましくない。

本発明者らはこれらの欠点を克服すべく研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

本発明は、ヘートコフェロールリン酸エステルが薬学的に許容される水溶性塩として溶解し、その塩がヨリ好ましくはヨリ好ましくないしりであり、かつ非イオン性界面活性剤が添加されていることを特徴とするヘートコフェロールリン酸エステルの安定な水溶液である。

ヘートコフェロールリン酸エステルの薬学的に許容される水溶性塩としてはヘートコフェロールリン酸エステルと薬学的に無害な塩基とから形成

される水溶性塩が用いられ、その例としてはアルカリ金属塩、好ましくは、ナトリウム塩やカリウム塩が挙げられる。所望により、他のアルカリ金属塩、たとえば、リチウム塩を用いてもよい。

上記の水溶性塩は塩の形で単離されたものを水に加えて水溶液としてもよいが、ヘートコフェロールリン酸エステルと塩基とを水中で反応させて得られる塩の水溶液をそのまま用いてもよい。

水溶液中におけるヘートコフェロールリン酸エステルの好ましい濃度は 0.01 ~ 5 (W/W)% である。

水溶液の pH は 3 ないしり、好ましくは 5 ないし 8 の範囲に選ばれる。そのためには、必要に応じて、塩酸、酢酸のような酸、氷酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリを用いて pH を調節する。ヘートコフェロールリン酸エステルを水中で塩基と反応させて水溶性塩の水溶液を得る場合、塩基として、たとえば、氷酸化ナトリウムを用いて上記の範囲内の所定の pH に調整すれば、その pH を有するヘートコフェロールリン酸エス

テルのナトリウム塩水溶液が得られる。また、ヘートコフェロールリン酸エステルのジナトリウム塩を水に溶解すると、前記のように比較的高い pH をもつ水溶液が得られるので、これに酸、たとえば塩酸を加えて所定の pH に調整してもよい。

非イオン性界面活性剤は現在種々の型のものが入手可能であるが、本発明においては日本 B.I. ないし D.I. のものを用いるのが望ましい。非イオン性界面活性剤の好ましい型としては、たとえば、ポリオキシエチレン高級脂肪酸エステルのようなポリオキシ脂肪酸アルキレンエステル型、高級脂肪酸アルコールポリオキシエチレンエーテルやアルキルフェノールポリオキシエチレンエーテルのようなポリオキシ低級アルキレンエーテル型、ソルビットもしくはソルビタンのような多価アルコールもしくはその縮水物の一部の水溶性がポリオキシエチレンエーテルを形成し他の水溶性が高級脂肪酸とエステルを形成するものやひまし油のポリオキシエチレン誘導体のようなエーテルエステル型などが挙げられる。

非イオン性界面活性剤はヘートコフェロールリン酸エステルに対して 1.5 (W/W)% 以上 2.0 (W/W)%、好ましくは 3.0 (W/W)% 以上 1.0 (W/W)% を用いるのがよい。界面活性剤の使用量が少な過ぎると安定効果が減少する傾向がある。

ヘートコフェロールリン酸エステルはヘートコフェロールより弱導きである。その合成の様子を次に示す。

【ヘートコフェロールリン酸エステルの合成】

オキシ三塩化リン(POCl₃) 6.12 g をベンゼン 5.0 ml に溶かして冷却して凝固、これに D.L.-ヘートコフェロール 8.62 g よりビリジン 0.5 g をベンゼン 5.0 ml に溶かした配液を操作下に滴下させた後、避光にもどして 3 時間かきませる。つぎに、これを冷却下で水 1 瓶を加え、3.0 分間かきませた後、析出した粗品ビリジンを分離後、ベンゼンを留去し、粗品状物を酢酸エチルで抽出し、1 瓶の塩酸および水で洗い、乾燥後ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを留去する。残渣部

特開昭59-44375(3)

状物を1~2分の水酸化ナトリウムに浴かし、不溶物があればセライトを用いて取り除き、既成の塩化ナトリウムを加えて析出する白色沈殿物を吸引し、これをアセトンでよく洗つて脱水させ、乾燥後、水に浴かして取り除き、がくに塩酸を加えて酢酸エチルで抽出し、水で洗つて、乾燥後酸ナトリウムで乾燥後、酢酸エチルを留去せると淡黄色の油状物(放置すると結晶)約40gを得る。これを石油エーテルまたはローハキサンから再結晶させる。

〔ホートコフェロールリン酸エステルニナトリウム塗の製造〕

上記のホートコフェロールリン酸エステル5gを水10mlにサスペンションして置き、これに10分水酸化ナトリウム液を加えて浴かしpHが4以上になるように調節し、これに塩化ナトリウム約40gを加えて析出する白色沈殿物を吸引し、アセトン次いでエーテルで十分洗つて乾燥させる。約45gを得る。

本発明の効果は顕著である。その例として、試

験处方例1・2によるホートコフェロールリン酸エステルナトリウムの水溶液に非イオン界面活性剤を加えて被封10時間後に溶解させた場合における、その外観変化を表1・2・3に示す。

試験处方例1

ホートコフェロールリン酸エステルニナトリウム

マニトール	0.5(w/v)%
非イオン界面活性剤	0.1 "
酢酸(pH調整剤)	適量
精製水	全量
	pH 7

本発明の効果は顕著である。その例として、試

表1. 試験处方例1における外観

非イオン界面活性剤	HLB	複結合後の外観
POE(2)クチルエニルエーテル	11.5	—
POE(2)ニルエニルエーテル	20.0	—
POE(9)ケウリエーテル	14.5	—
POE(40)モノステアレート	17.5	—
POE(4)ソルビツテトラオレート	12.5	—
POE(60)硬化ヒマシ油	14.0	—
POE(2)ソルビタンモノオレート	15.0	—
無 添加	44	

試験处方例2

ホートコフェロールリン酸エステルニナトリウム	
各濃度(w/v)%	
マニトール	5 "
POE(2)ソルビタンモノオレート	各濃度 "
酢酸(pH調整剤)	適量
精製水	全量

表2. pH 7における試験处方例2の外観

ホートコフェロールリン酸エステルニナトリウム		POE(2)ソルビタンモノオレート濃度(w/v)%
マニトール	0.01 0.02 0.05 0.1 0.2 0.3	
0.1	++ + - - - -	
0.3	++ + + + - -	
0.6	++ + + + + -	
1.0	++ + + + + +	

表3. ホートコフェロールリン酸エステルニナトリウム 0.6(w/v)% 液におけるpH 並びに POE(2)ソルビタンモノオレートの影響

pH	POE(2)ソルビタンモノオレート濃度(w/v)%				
	0	0.05	0.1	0.2	0.3
1.0	-	--	-	-	-
9	++	-	--	--	-
8	++	++	-	--	-
7	++	++	-	-	-

特許昭59-44375(4)

P.O.Eはポリオキシエチレンの略で()内の数字は付加モル数を示す。

外観判定の例、+、+、+の順に濃度度合は軽度となり、-は透明を示す。

表1では各種非イオン界面活性剤0.1(w/v)各の添加で自滅防止に効果を示し、表2はpH7におけるヘートコフェロールリン酸エステルニナトリウムの濃度とP.O.E 20%ソルビタンモノステアレートとの濃度との関係を示したものでヘートコフェロールリン酸エステルニナトリウム(3.0)(w/v)に対して非イオン界面活性剤が約3.0(w/v)以上で効果が著者であつた。

また、表3はpHによる変化と界面活性剤の関係を示したものである。すなわち、pH1.0では界面活性剤添加でも透明性を維持出来ないが、注射剤、点眼剤などでは刺激の面を考慮すると好ましくない。また、ヘートコフェロールリン酸エステル同一濃度でpH9.1, 8, 7を比較するとpHが低くなるほど界面活性剤が多く必要であることがわかつた。

以上の混液を瓶内に詰め、無菌的に2ml用一色アンプルに2回ずつ充填して封閉し、瓶内用注射剤とする。

実験例2 点眼剤

ヘートコフェロールリン酸エステル	0.1 g
マニトール	5.0 g
P.O.E(2.0)%ソルビタンモノオレート	0.05 g
エデト酸ナトリウム	0.01 g
5%水酸化ナトリウム(pH調節剤)	適量
防腐ペンザルコニウム	0.002 g
滅菌精製水	全量 (pH 7.2に調節する)

以上の充液を無菌が過し、無菌的に1.0 mlずつ点眼瓶に充填、密閉して点眼液とする。

実験例3 花鍵水

ヘートコフェロールリン酸エステル	0.5 g
P.O.E(6.0)%硬化ヒマシ油	0.5 g
グリセリン	2.0 g

ヘートコフェロールリン酸エステルニナトリウム	0.5 g
ブドウ糖	5.0 g
P.O.E(6.0)%ソルビタンモノオレート	0.3 g
酢酸(pH調節剤)	適量
注射用蒸留水	全量 (pH 7.0に調節する)

以上の混液を無菌が過し、無菌的に2ml用一色アンプルに2回ずつ充填して封閉し、瓶内用注射剤とする。

実験例4 注射剤

ヘートコフェロールリン酸エステルニナトリウム	2.0 g
ブドウ糖	5.0 g
P.O.E(6.0)%硬化ヒマシ油	1.0 g
酢酸(pH調節剤)	適量
注射用蒸留水	全量 (pH 7.0に調節する)

クエン酸	0.1 g
パラオキシ安息香酸メチル	0.1 g
エタノール	15.0 ml
5%水酸化カリウム(pH調節剤)	適量
滅菌精製水	全量 (pH 3.0に調節する)

以上の混液を無菌が過し、1.0 ml用の化粧水用ビンに充填、密閉し、化粧水として用いる。

実験例5 ドリンク剤

ヘートコフェロールリン酸エステル	0.1 g
L-アスコルビン酸	0.5 g
クエン酸	0.2 g
クワリン	1.0 g
イノシクト	0.5 g
ニコチン酸アミド	0.01 g
ハチミツ	5.0 g
P.O.E(4.0)%モノステアレート	0.1 g
5%水酸化ナトリウム(pH調節剤)	適量
滅菌精製水	全量 (pH 3.0に調節する)

以上の記載を無視せし、無菌的に10ml試の
ドリンク用ビンに充填、密栓し、ドリンク剤とする。

実験例5 シロツブ剤

マークオフエカルボニルリジン酸エステル二ナトリウム	3.0 g
POE(40)モノスチアレート	1.0 g
ソルゼトール7.0(w/v)液	7.5 ml
酢酸(pH調節剤)	適量
バラオキシ安息香酸メチル	0.25 g
バラオキシ安息香酸ビロビル	0.12 g
基液製精水	余量
(pH 6.5に調節する)	

以上の記載を無視せし、無菌的に5mlのガラスビンに充填、密栓し、シロツブ剤とする。

代理人 帝理士 清内直

手続補正書(万次)

昭和57年1月12日-13日

特許出願官署

- 取扱の表示
昭和57年出願第155637号
- 名前及び表示
マークオフエカルボニルリジン酸エステル二ナトリウムの発明を本願として提出する。
- 補正をする者
申請との関係
株式会社大日本製薬有限公司
住所 大阪府大阪市東成区平野町3丁目5番地の1
名前 千葉製薬株式会社
代表者 古川邦一
- 代理人
氏名 大日本製薬有限公司技術部
氏名 (略) 竹内 勝
電話 大阪 (06) 201-5855 手机 (06) 201-5856
- 提出する旨の日付 昭和57年1月12日
(発送日: 昭和57年1月30日付)
- 補正により増加する発明の数 0
- 補正の対象 発明の発明者(原初多角子)の技術の範囲
特許出願第155637号、昭和57年1月12日提出
別紙のとおり
- 補正の内容 別紙のとおり (57.12.15)

表1. 試験方法例1における外観

非イオン界面活性剤	HLB	調査調査後の外観
POE(40)モノスチアレート	11.5	-
POE(40)/ニルフェニルエーテル	20.0	-
POE(40)/ウリルエーテル	14.5	-
POE(40)モノスチアレート	17.5	-
POE(40)/ソルビットテトラオレート	12.5	-
POE(40)硬化ヒマン油	14.0	-
POE(40)/ソルビタンモノオレート	15.0	-
無 添加		混

試験方法例2

マークオフエカルボニルリジン酸エステル二ナトリウム	
名前(w/v)液	
マントール	5%
POE(40)/ソルビタンモノオレート	名前 %
酢酸(pH調節剤)	適量
精製純水	余量
無 添加	100%

表2. 図1における試験方法例2の外観

マークオフエカルボニルリジン酸エステル二ナトリウム(w/v)3% 二ナトリウムモノスチアレート(w/v)6% POE(40)/ソルビタンモノオレート(w/v)2.5%	
0.1	混
0.3	混
0.6	混
1.0	混

表3. マークオフエカルボニルリジン酸エステル二ナトリウム 0.6(w/v)液に加えるpH 調整
POE(40)/ソルビタンモノオレートの量

pH	POE(40)/ソルビタンモノオレート濃度(w/v)2.5%				
	0	0.05	0.1	0.2	0.3
1.0	-	-	-	-	-
9	++	-	-	-	-
8	++	++	-	-	-
7	++	++	-	-	-

昭 62. 9. 2 発行

(自発) 手続補正書

特許庁民官報 昭和 61年 5月 21日

1. 事件の表示

昭和 57 年特許第 155617 号(特開 昭

59- 14375 号, 昭和 59 年 1 月 12 日
発行 公開特許公報 59- 111 (号掲載) につ
いては特許法第 17 条の 2 の規定による補正があつ
たので下記のとおり掲載する。 3 (2)

2. 発明の名称

α-トコフェロールリン酸エステル
の安定な水溶液

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区平野町

3丁目 6番地の 1

氏名 千寿製薬株式会社

代表者 古田 祥二

4. 代理人 〒 541 〒 (06) 202-5858

住所 大阪市東区北浜 4 の 46 万代ビル

氏名 (6249) 竹内 雄一

5. 補正の令の日付 (自発)

6. 補正の対象 明細書の「発明の詳細な説明」
の箇

7. 補正の内容 別紙の通り

方式 ()
審査 ()

補正の内容

1. 明細書第 10 頁、表 3 の表中の末行 (pH 7
の行) の「-」の前の「-」を「+」に訂正し
ます。
2. 同第 15 頁、9 行目の「0.28g」を「0.0
28g」に、10 行目の「0.12g」を「0.0
12g」にそれぞれ訂正します。 以上